

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Adavin 10 mg obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 10 mg nicergolina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 55,9 mg saharoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Obložena tableta.

Obložene tablete so bele, okrogle in bikonveksne.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Adavin je indicirano za podporno zdravljenje:

- pri blagih do zmernih oblikah starostne demence (npr. Alzheimerjeva bolezen in multiinfarktna demenca).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočljivi odmerek nicergolina je 30 do 60 mg dnevno (1 do 2 obloženi tableti zdravila Adavin trikrat na dan). Zaradi boljše absorpcije naj bolnik zaužije zdravilo pred obrokom, v primeru želodčnih težav pa ga lahko zaužije med obrokom.

#### Ledvična okvara

Nicergolin, zdravila učinkovina zdravila Adavin, in njegovi presnovki se izločajo predvsem s sečem. Pri bolnikih z ledvično insuficienco (serumski kreatinin > 2 mg/100 ml) moramo dnevni odmerek zdravila Adavin zmanjšati za 25 do 50 odstotkov.

#### Otroci

Varnost in učinkovitost zdravila Adavin pri otrocih še nista bili dokazani, zato predpisovanje otrokom in mladostnikom ni priporočljivo.

Ker se terapevtski učinek zdravila pokaže postopoma, je treba zdravljenje izvajati daljše obdobje. Bolnika je treba klinično spremljati vsaj vsakih 6 mesecev.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravila Adavin ne smemo uporabljati v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge ergot alkaloide ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- nedaven srčni infarkt,
- akutne krvavitve,
- huda bradikardija,
- nagnjenost k omedlevici,
- ortostatske motnje,
- sočasno zdravljenje s simpatikomimetiki, ki delujejo stimulirajoče na  $\alpha$ - ali  $\beta$ -receptorje,
- nosečnost in dojenje.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nicergolin v terapevtskih odmerkih običajno ne spremeni vrednosti krvnega tlaka, pri hipertenzivnih bolnikih pa se lahko vrednosti krvnega tlaka postopno znižajo. Prav tako je treba nicergolin uporabljati previdno pri bolnikih s hiperurikemijo ali anamnezo protina in/ali med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki lahko vplivajo na presnovo in izločanje sečne kisline.

Z uporabo nekaterih ergotalkaloidov z agonističnim delovanjem na serotoninske 5HT  $2\beta$  receptorje, vključno z nicergolinom, je povezan pojav fibroze.

Najpogosteje se pojavijo v predelu pljuč in tudi v retroperitonealnem in srčnem predelu. Nicergolin kaže afiniteto za  $\alpha 1$  adenoreceptorje in serotoninske HT 1A 5 receptorje. Čeprav so pri uporabi nicergolina poročali o primerih fibroze, vzročna povezava z nicergolinom ni bila dokazana.

Če obstaja sum na fibrozo ali so te dokazane, je treba zdravljenje z nicergolinom prekiniti.

Zdravilo Adavin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z ledvično in jetrno okvaro ter blago obliko bradikardije.

Zdravilo je treba dajati zelo previdno tudi bolnikom s hiperurikemijo ter tistim, ki uživajo zdravila, ki vplivajo na presnovo sečne kisline (glejte poglavje 4.5).

Nicergolin lahko pri teh bolnikih sproži napad protina.

Nicergolin zavira zlepljanje trombocitov, zato lahko okrepi delovanje antitrombotikov. Ob sočasni uporabi zdravila Adavin in antikoagulacijskih zdravil je treba zato redno preverjati parametre strjevanja krvi (glejte poglavje 4.5).

Dolgotrajna uporaba nekaterih ergotalkaloidov, vključno z nicergolinom, lahko povzroči ergotizem. Zanj so značilni odrevenelost in mravljinčenje v okončinah, bolečine in krči v mišicah, ter hladni, blede in cianotični prsti. Lahko se pojavi slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, otekanje, srbenje, mioza. Če se pojavijo znaki in simptomi ergotizma, je treba zdravljenje z nicergolinom nemudoma ukiniti.

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost zaradi zvečanega tveganja neželenih učinkov.

Varnost in učinkovitost nicergolina pri otrocih nista bili dokazani.

Zdravilo Adavin vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Nicergolin lahko okrepi učinke antihipertenzivov. Ker se presnavlja preko encima CYP450 2D6, interakcije z zdravilno učinkovino, ki se presnavlja po isti poti, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina lahko čas krvavitev podaljša.

Nicergolin lahko okrepi učinek zdravil, ki zavirajo presnovo soli sečne kisline ali njihovo izločanje (glejte poglavje 4.4).

Nicergolin lahko okrepi učinke antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin na hemostazo, zato se lahko čas krvavitev podaljša (glejte poglavje 4.4).

Nicergolin lahko okrepi učinke antagonistov receptorjev beta na srce.

Učinek simpatikomimetikov, ki delujejo stimulirajoče na  $\alpha$ - ali  $\beta$ -receptorje, se lahko ob sočasni uporabi z zdravilom Adavin zmanjša.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Toksikološke študije niso pokazale teratogenih učinkov nicergolina. Glede na indikacije in uporabo zdravila Adavin je uporaba pri nosečnicah in doječih materah malo verjetna. Če je uporaba upravičena, se zdravilo lahko predpiše šele po tehtnem premisleku o razmerju med tveganjem med koristjo.

##### **Dojenje**

Ni znano, ali se nicergolin izloča v mleku doječih mater, zato se uporaba zdravila Adavin med dojenjem odsvetuje.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Čeprav se nicergolin uporablja za izboljšanje pozornosti in koncentracije, njegovi učinki na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso bili posebej preučeni. Previdnost je potrebna zaradi predobstoječe bolezni bolnika. Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost, zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z alkoholom.

#### 4.8 Neželeni učinki

Klinične raziskave kažejo, da bolniki nicergolin dobro prenašajo. Incidenca neželenih učinkov pri bolnikih, ki so v raziskavah prejeli zdravilno učinkovino, je bila na splošno podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Predvsem pri starejših bolnikih so nekateri opisani neželeni učinki lahko posledica drugih bolezni ali spremljajočih bolezenskih stanj.

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostost pojavljanja po posameznih organskih sistemih.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

##### Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije (npr. koprivnica)

##### Presnovne in prehranske motnje

Neznana: povečan apetit

##### Psihiatrične motnje

Občasni: agitacija, zmedenost, nespečnost

##### Bolezni živčevja

Občasni: glavobol, omotica, zaspanost

Neznana: prehodni vročinski oblivi, vrtoglavica

##### Srčne bolezni

Neznana: bradikardija

##### Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija, rdečica

##### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana: plevropulmonarne spremembe, kašelj, dispnea

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu

Občasni: zaprtje, diareja, navzea

Neznana: suha usta

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus

Neznana: izpuščaj, čezmerno znojenje

Bolezni sečil

Neznana: povečano odvajanje urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana: utrujenost

Preiskave

Občasni: povišane ravni sečne kisline v serumu

**Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri prevelikem odmerjanju nicergolina se lahko pojavi prehodno znižanje krvnega tlaka. Specifično zdravljenje običajno ni potrebno. Dovolj je, da bolnik za nekaj minut leže. V izjemnih primerih resnega zmanjšanja prekrvitve možganov in srca se priporoča uporaba simpatikomimetikov in stalno spremljanje krvnega tlaka.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI****5.1 Farmakodinamične lastnosti**Farmakoterapevtska skupina

periferni vazodilatatorji, alkaloidi ergot

Oznaka ATC: C04AE02

Nicergolin najmočneje vpliva na centralni živčni sistem, kardiovaskularni sistem in trombocite. V številnih študijah so ugotovili, da nicergolin blokira alfa adrenergične receptorje, poleg tega pa ima antihistaminsko, antiserotoninergično in antiholinergično delovanje. Nicergolin pospešuje presnovno dejavnost možganskih celic, zmanjšuje žilni upor in preprečuje nastanek trombocitnih strdkov.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Nicergolin se po peroralni aplikaciji zelo hitro in skoraj popolno absorbira iz prebavnega trakta. Za doseg boljše absorpcije naj bolnik zaužije zdravilo pred obrokom. Zaradi hitre presnove doseže večina danega odmerka sistemsko cirkulacijo v obliki dveh presnovkov MMDL in MDL.

MMDL doseže maksimalno koncentracijo v plazmi po 1 uri in MDL po 4. urah.

### Porazdelitev

Nicergolin in njegovi presnovki se zelo hitro porazdelijo po različnih organih in tkivih. Vezava na beljakovine *in vitro* je 82–87 %.

### Biotransformacija

Nicergolin se tudi zelo hitro presnavlja. Ta proces se prične na nivoju esteraz v intestinalni steni. Glavna presnovka pri človeku sta 1-metil-10-metoksidihidrolisergol (MMDL) in 10-metoksidihidrolisergol (MDL), ki sta farmakološko aktivna.

### Izločanje

Približno 80 % nicergolina in njegovih presnovkov se izloči skozi ledvice. 10 % do 20 % se ga izloči z blatom. Razpolovni čas izločanja je za nicergolin 2,5 ure, za MDL 12 do 17 ur in za MMDL 2 do 4 ure.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vrednosti LD<sub>50</sub>, pridobljene v študijah akutne toksičnosti na različnih laboratorijskih živalih, so po intravenski aplikaciji znašale 20 do 57 mg/kg telesne mase, po peroralni pa 633 do 2950 mg/kg.

V študijah subakutne in kronične toksičnosti na podganah in psih niso opazili klinično patoloških, hematoloških ali biokemijskih učinkov nicergolina, vse do zelo toksičnih in smrtnih odmerkov zdravila.

O genotoksičnosti in kancerogenosti ni podatkov, vendar pa lahko o varnosti zdravila dokaj zanesljivo sklepamo na podlagi drugih razpoložljivih podatkov predkliničnih raziskav in njegove dolgotrajne klinične uporabe.

Raziskave reproduktivne toksičnosti nicergolina so pomanjkljive. V študijah na kuncih so se teratogeni učinki pojavili že pri najnižjem intramuskularnem (4 mg/kg) in peroralnem (8 mg/kg) testnem dnevnem odmerku. Pri brejih samicah kuncev, ki so prejele intramuskularni dnevni odmerek 25 mg/kg telesne mase, so opazili embriotoksične učinke (zmanjšana rast ploda) in smrt ploda. Pri podganah, ki so prejele 10- do 50-miligramski peroralni dnevni odmerek na kilogram telesne mase ter 5- do 25-miligramski intramuskularni dnevni odmerek na kilogram telesne mase, se je zaradi povečane placentarne perfuzije pojavila pospešena fetalna osifikacija.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
- magnezijev stearat (E572)
- delno substituirani natrijev karmelozat

#### Obloga tablete:

- kalcijev karbonat (E170)
- hipromeloza (E464)
- saharoza
- smukec (E553b)
- želatina (E441)
- titanov dioksid (E171)
- Capol 600 (čebelji vosek (E901), karnauba vosek (E903), šelak (E904))

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

pretisni omot (Alu/PVC/PVDC folija), škatle s 30 obloženimi tabletami (3 x 10)

## **6.6 Posebni varnosti ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/94/00120/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 30.06.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 04.06.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 6. 2016